

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**





PN - JP59044336 A 19840312

PD - 1984-03-12

PR - JP19820155116 19820908

OPD- 1982-09-08

TI - NOVEL PREPARATION OF 2-ALLYLCYCLOPENTANONES

IN - TANAKA TOSHIO; HASATO ATSUO; KUROZUMI SEIJI

PA - TEIJIN LTD

IC - B01J31/24 ; C07C45/61 ; C07C49/493 ; C07C177/00 ; C07D309/12 ; C07F7/18

© WPI / DERWENT

TI - 2-Allyl:cyclopentanone prep. - by reacting 2-allyl:oxy-carbonyl cyclopentanone with transition metal complex

PR - JP19820155116 19820908

PN - JP59044336 A 19840312 DW198416 011pp

- JP2006341B B 19900208 DW199010 000pp

PA - (TEIJ) TEIJIN LTD

IC - B01J31/24 ;C07B53/00 ;C07B61/00 ;C07C45/61 ;C07C49/49 ;C07C177/00 ;C07D309/12 ;C07F7/18

AB - J59044336 Prepn. of 2-allylcyclopentanones of formula (II) (where R1 and R2 each are H, tri(1-6C)hydrocarbon-silyl gp. or a gp. forming acetal combination together with the O atom of the OH gp., and R3 is a 5-8C opt. branched alkyl gp.) and/or steric isomers comprises reacting 2-allyloxycarbonyl cyclopentanone of formula (I); or ratio with a low valency transition metal complex.

- The process is very simple and the starting material, 4-substd.-2-cyclopentenone, is available as an optically pure substance.(0/0)

OPD- 1982-09-08

AN - 1984-098327 [16]

© PAJ / JPO

PN - JP59044336 A 19840312

PD - 1984-03-12

AP - JP19820155116 19820908

IN - TANAKA TOSHIO; others: 02

PA - TEIJIN KK

TI - NOVEL PREPARATION OF 2-ALLYLCYCLOPENTANONES

AB - PURPOSE:To obtain the titled substance useful as an intermediate for synthesizing prostaglandin derivative by a small number of processes in high yield, by reacting an easily obtainable

2-allyl-oxy carbonylcyclopentanone as a raw material with a transition metal complex with a low valence.

- CONSTITUTION:A 2-allyloxycarbonylcyclopentanone shown by the formula I [R<1> and R<2> are H,

tri(1-6C) hydrocarbon-silyl group, or group together with O atom of hydroxyl group to form acetal bond; R<3> is 5-8C alkyl, 5- - 6-membered alicyclic group, etc.], its stereoisomer, or its mixture is reacted with a

transition metal complex with a low valence preferably at 20-40 deg.C to give a compound shown by the formula II. The compound shown by the formula I is obtained by reacting a4-substituted-2-cyclopentenone shown by the formula III [R<11> is tri(1- 6C)hydrocarbon-silyl or group together with O atom of hydroxyl group to form acetal bond] with a compound shown by the formula IV (R<21> is as shown for R<11>; Y is I atom, etc.), followed by reacting the reaction product with an alkyl chloroformate.

I - C07C49/493 ;B01J31/24 ;C07C45/61 ;C07C177/00 ;C07D309/12 ;C07F7/18

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑯ 日本国特許庁 (JP)
 ⑰ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭59—44336

⑮ Int. Cl. ³	識別記号	厅内整理番号
C 07 C 49/493		7824—4H
B 01 J 31/24		7059—4G
C 07 C 45/61		7824—4H
177/00	1 0 1	6561—4H
C 07 D 309/12		7169—4C
C 07 F 7/18		7329—4H

⑯ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 2
 審査請求 未請求

19214
 $R_1 = \text{triethylsilyl or acetyl-forming}$
 (全 11 頁)

⑯ 2-アリルシクロペンタノン類の新規製造法

⑰ 特 許 願 昭57—155116

⑰ 出 許 願 昭57(1982)9月8日

⑰ 発 明 者 田中利男

日野市旭が丘4丁目3番2号帝人株式会社生物医学研究所内

⑰ 発 明 者 羽里篤夫

⑰ 発 明 者 黒住精二

日野市旭が丘4丁目3番2号帝人株式会社生物医学研究所内

⑰ 出 許 人 帝人株式会社

大阪市東区南本町1丁目11番地

⑰ 代 理 人 弁理士 前田純博

明細書

の遷移金属錯体と反応せしめることを特徴とする下記式 (II)



[式中、R¹、R²およびR³は前記定義に同じ]である。

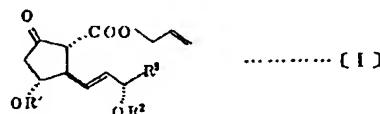
で表わされる2-アリルシクロペンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物の新規製造法。

1. 発明の名称

2-アリルシクロペンタノン類の新規製造法

2. 特許請求の範囲

1. 下記式 (I)



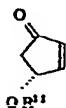
式中、R¹、R²は同一もしくは異なり、水素原子、トリ(C₁～C₆)炭化水素-シリル基、または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり、R³はC₆～C₉の直鎖もしくは分岐のアルキル基、5～6員の脂環式基、または5～6員の脂環式基が價換したC₁～C₂のアルキル基を表わす。

で表わされる2-アリルオキシカルボニルシクロペンタノン類、またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物を低原子価

2. 低原子価の遷移金属錯体がテトラキス(トリフェニルホスファイン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスファイン)ニッケル(0)、テトラキス(トリフェニルホスファイン)白金(0)、またはトリス(トリフェニルホスファイン)ロジウム(I)クロライドである特許請求の範囲第1項記載の製造法。

3. 低原子価の遷移金属錯体との反応をH,N-ジメチルホルムアミド中で実施する特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の製造法。

4. 下記式(III)

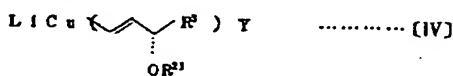


.....(III)

式中、R¹はトリ(C₁~C₆)炭化水素ーシリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わす。

で表わされる4-置換-2-シクロヘンタノン類またはその鏡像体あるいはそれらの任意の割合の混合物を、

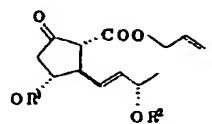
下記式(IV)



式中、R¹はトリ(C₁~C₆)炭化水素ーシリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わし、Yはヨウ素原子、フェニルチオ基、C₁~C₆アルキル置換エチニル基、またはシアノ基を表わし、R²は前記定義と同じである。

で表わされる有機銅リチウム化合物またはそ

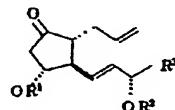
の鏡像体あるいはそれらの任意の割合の混合物と、非プロトン性有機溶媒と三価の有機リン化合物の存在下に共役付加反応せしめ、次いでクロロギ酸アリルを反応せしめ、場合によつて保護された水酸基の脱保護反応に付することにより、下記式(I)



.....(I)

式中、R¹、R²およびR³は前記定義と同じである。

で表わされる2-アリルオキシカルボニルシクロヘンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物を製造し、次いで低原子価の遷移金属錯体と反応せしめるこことを特徴とする、下記式(II)



.....(II)

式中、R¹、R²およびR³は前記定義と同じである。

で表わされる2-アリルシクロヘンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物の新規製造法。

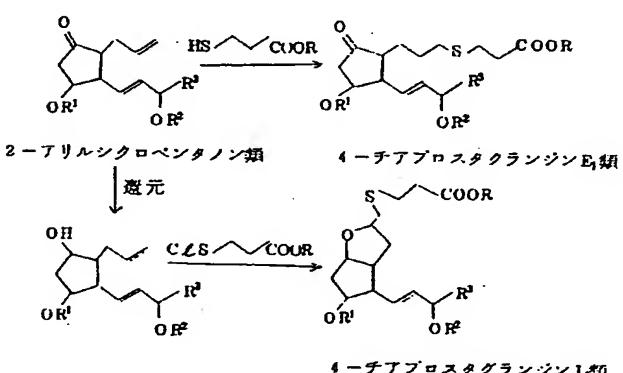
3. 発明の詳細な説明

本発明は2-アリルシクロヘンタノン類の新規製造法に関する。

さらに詳しくはプロスタグラジン誘導体を製造するための汎用的な重要中間体である2-アリルシクロヘンタノン類の新規な製造法に関する。

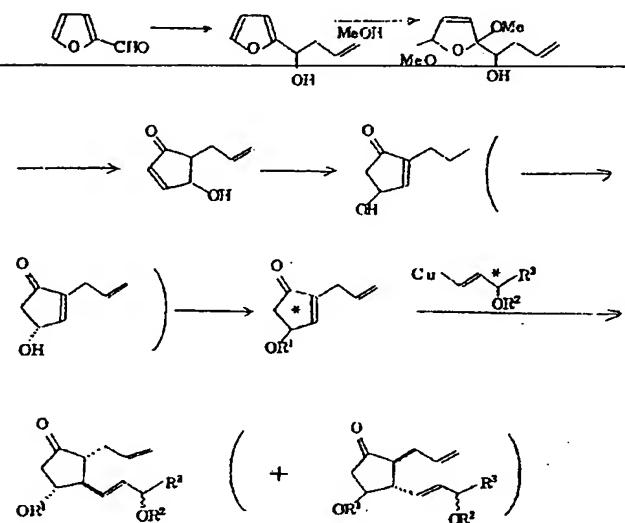
プロスタグラジン類は温血動物の生体内に広く分布し、生物学的および薬理学的に高度な活性を有し生体の諸機能を調節する局所ホルモン(オータコイド)として知られている。その特異な生理活性の故にプロスタグラジン誘導体を合成し、新たな薬物を発見しようとする試みが広く行なわれている。本発明者は別途提案した方法により下図で示したように2-アリル

シクロヘンタノン類を出発物質として有用なプロスタグラジン誘導体である4-チアプロスタグラジンE₁類および4-チアプロスタグラジンI₁類の製造に成功し報告している(1例を紹介すると坂内ら、Chem.Pharm.Bull., 30, 1102(1982)など)。



上記報告では出発原料の2-アリルシクロヘンタノン類は下図に示すようにフルフラールから得られたフラン誘導体を酸化的にメタノール付加させ、付加体を再現化後に異性化させ、必要に応じて光学分割した後に水酸基を保護して

2-アリル-2-シクロヘンテノン類とし、これに有機銅化合物を共役付加させることにより光学活性体およびセラミ体の2-アリルシクロヘンタノン類に導びく方法で目的物を得ている。



上記方法は製造工程が長く、しかも光学分割が可能であるものの困難を極めるという欠点がある。

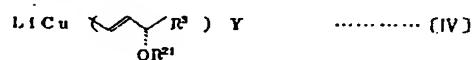
本発明者はこの欠点を克服すべく試験研究した結果本発明に到達したものである。しかるに本発明は後で詳述するように製造工程が2工程と極めて簡略化され、しかも出発原料には光学純品としても容易に入手できる4-置換-2-シクロヘンテノン類を用いることができるという点で非常に優れた方法である。

すなわち本発明の方法は、下記式〔III〕



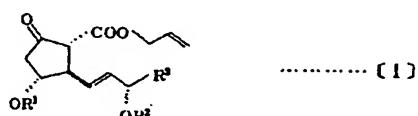
式中、R¹はトリ(C₁~C₆)炭化水素-シリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わす。

で表わされる4-置換-2-シクロヘンテノン類またはその鏡像体あるいはそれらの任意の割合の混合物を、下記式〔IV〕



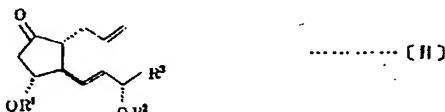
式中、R¹はトリ(C₁~C₆)炭化水素-シリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わし、Yはヨウ素原子、フェニルチオ基、C₁~C₄アルキル置換エチル基、またはシアン基を表わし、R²はC₆~C₁₀の直鎖もしくは分岐のアルキル基、5~6員の脂環式基、または5~6員の脂環式基が置換したC₁~C₄のアルキル基を表わす。

で表わされる有機銅リチウム化合物またはその鏡像体あるいはそれら任意の割合の混合物と、非プロトン性有機溶媒と三価の有機リン化合物の存在下に共役付加反応せしめ、ついでクロロギ酸アリルを反応せしめ、結合によって保護された水酸基の脱保護反応に付すことにより、下記式〔I〕



式中、R¹、R²およびR³は前記定義と同じである。

で表わされる2-アリルオキシカルボニルシクロヘンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物を製造し、次いでこの2-アリルオキシカルボニルシクロヘンタノン類を低原子価の遷移金属錯体と反応せしめることを特徴とする、下記式〔II〕



式中、R¹、R²およびR³は前記定義と同じである。

で表わされる2-アリルシクロヘンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の混合物の新規製造法である。

すなわち本発明の方法は2工程からなっている。第1段階は4-置換-2-シクロヘンテノン類に有機銅リチウム化合物を共役付加させて得られるエノレート中間体をクロロギ酸アリル

で捕捉して2-アリルオキシカルボニルシクロペントノン類を製造する工程であり、第2段階はその製造された2-アリルオキシカルボニルシクロペントノン類の脱炭酸アリル化反応による2-アリルシクロペントノン類の製造工程である。以下順を追つて説明する。

第1段階の反応に用いる出発原料は、上記式[III]で表わされる4-置換-2-シクロペントノン類またはその鏡像体あるいはそれらの任意の割合の混合物であり、本発明者が別途提案した方法により容易に入手可能な既知物質である。

上記式[III]においてR¹はトリ(C₁~C₆)炭化水素-シリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わす。

トリ(C₁~C₆)炭化水素-シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トープチルジメチルシリル基、トープチルジフェニル基などがあげられるがトープチルジメチルシリル基が特に好ましい。

水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形

成する基としては、例えば、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシ-2-ブロピル基、2-エトキシ-2-ブロピル基、(2-メトキシエトキシ)メチル基、ベンジルオキシメチル基、2-テトラヒドロビラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、または(1S,5R)-1および/または(1R,5S)-6,6-ジメチル-3-オキサ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-4-イル基をあげることができるが、2-テトラヒドロビラニル基が好ましい。これらのシリル基およびアセタール結合を形成する基は水酸基の保護基であると理解されるべきである。これらの保護基は最終生成物の段階で弱酸性から中性の条件下で容易に除去されて薬剤として有用な遊離の水酸基とすることができます。従つてこのような性状を有している水酸基の保護基はシリル基やアセタール結合を形成する基の代わりとして使用することができる。

上記式[III]で表わされる4-置換-2-シクロペントノン類の具体例として上記R¹が置換

したものすべてをあげることができる。

ここで特記すべきは上記式[III]の化合物は不斉炭素を有しており、このため光学異性体が存在するということである。プロスタグラランシン誘導体を合成するという立場からいえば4位の絶体配位はRが好ましいが立体であつても後の工程の適当な段階で立体異性体を分離することが可能であるから十分その目的を達成する。

特に好ましい形として化合物を例示すると、4(R)-トープチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペントノン、

4(RS)-トープチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペニテノン、

4(S)-トープチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペントノン、

4(R)-(2-テトラヒドロビラニルオキシ)-2-シクロペントノン、

4(RS)-(2-テトラヒドロビラニルオキシ)-2-シクロペントノン、

4(S)-(2-テトラヒドロビラニルオキシ)-2-シクロペントノン、

-2-シクロペントノン、

などである。

本発明方法における今一方の原料化合物である上記式[IV]で表わされる有機リチウム化合物またはその鏡像体あるいはそれらの任意の割合の混合物はそれ自身公知の方法(例えばG.H. Posner, *Organic Reaction*, Vol.19, 1(1972)などを参照)あるいは本発明者が別途提案した方法により、対応する有機リチウム化合物と第1銅塩とを反応させることにより容易に得られる。

上記式[IV]においてR²はトリ(C₁~C₆)炭化水素-シリル基または水酸基の酸素原子と共にアセタール結合を形成する基を表わし、R¹であげられたものが同様にあげられる。R²はC₁~C₆の直鎖もしくは分岐のアルキル基、5~6員の脂環式基、または5~6員の脂環式基が置換したC₁~C₆のアルキル基を表わす。

C₁~C₆の直鎖もしくは分岐のアルキル基としては、ベンチル基、ヘキシル基、2-ヘキシル基、2-ヘキシル基、2-メチルヘキシル基、

ヘプチル基、オクチル基など、好ましくはベンチル基、ヘキシル基、2-ヘキシル基、2-メチルヘキシル基など、さらに好ましくはベンチル基、2-メチルヘキシル基などをあげることができる。5~6員の脂環式基としてはシクロペニチル基、シクロヘキシル基、5~6員の脂環式基が置換したC₁~C₂のアルキル基としてはシクロベンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロベンチルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、1-シクロベンチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基などをあげることができる。Yはヨウ素原子、フェニルチオ基、C₁~C₂アルキル置換エチニル基(例えばベンチルエチニル基、1-ブチルエチニル基など)、またはシアノ基を表わすが、ヨウ素原子、フェニルチオ基、ベンチルエチニル基などが特に好ましい。

上記式[IV]の化合物も不齊炭素を有しており光学異性体が存在するが、プロスタグラランジン誘導体を合成する目的からは、絶体配置がSの

2.0~2.5倍モルの範囲で使用される。

反応は通常、4-置換-2-シクロベンテン類を有機溶媒に溶解した溶液を、有機溶媒に溶解した有機銅リチウム化合物の溶液に添加し、搅拌することにより生成される。ここで用いられる有機溶媒としてはエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ヘキサン、ヘプタンなどが好適にあげられ、二種以上の混合溶媒として用いることも可能であり、通常の実施態様である。すなわち有機銅リチウム化合物を製造する時に用いられた有機溶媒を含有している反応系に、該4-置換-2-シクロベンテン類を適当な有機溶媒に溶解させて添加される結果、混合溶媒系となる。有機溶媒の使用量は反応を円滑に進行させるに十分な量があれば良く、通常は反応剤の容量の1~100倍容積、好ましくは5~30倍容積が用いられる。

反応温度は-100℃~-20℃、特に好ましくは-80℃~-40℃の範囲の温度で行なわれ、反応の終点は薄層クロマトグラフィー等

異性体が好ましい。しかし光学活性左上記式[III]の化合物を用いれば後の適当な段階で光学異性体を分離できるので立体でもその目的を達することができる。

本発明方法はまず4-置換-2-シクロベンテン類と有機銅リチウム化合物とを非プロトン性有機溶媒と三価の有機リン化合物の存在下に共役付加反応させることによつて実施される。

三価の有機リン化合物としては、例えば、トリアルキルホスファイン(例えば、トリエチルホスファイン、トリブチルホスファインなど)、トリアルキルホスファイト(例えば、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリイソブロビルホスファイト、トリブチルホスファイトなど)、あるいはヘキサメチルホスホラストリアミドなどがあげられる。

4-置換-2-シクロベンテン類に対して有機銅リチウム化合物は0.9~1.5倍モル、好ましくは1.0~1.2倍モル使用し、三価の有機リン化合物は有機銅リチウム化合物に対して

の追跡手段によつて追跡し決定し、15分~3時間行なえば十分であるが、通常-78℃で1時間程度行なわれる。

本発明方法ではこれまでの操作で反応系内には該4-置換-2-シクロベンテン類の3位に該有機銅リチウム化合物の右標基部分であるアルケニル基が4位の置換基とはトランスの立体関係で付加し、2位に陰イオンが生成したいわゆる共役付加エノレートの形になつていると想定されている。本発明方法ではこの共役付加エノレートに対してクロロギ酸アリルを反応させ、該エノレートの2位をアリルオキシカルボニル化することにより生成される。

従来、4-置換-2-シクロベンテン類への共役付加によつて生成したエノレートをクロロギ酸エステルで捕捉し、2位にアルコキシカルボニル基を導入する方法は本発明者らによつて試みられており、低収率ながら、アルコキシカルボニル基の導入に成功している(例えば、既にTetrahedron Letters, 4087(1976)や、

R.G. Salomon ら, J.Org. Chem., 40, 1488(1975)

などを参照)。これらの例ではクロロギ酸メチルでの捕捉反応について報告されてはいるが、アリルエステルの例は報告されていない。ところが本発明方法では第2段階目の反応について後で詳述するように、このアリルエステルこそが本発明方法を完遂するために必須な条件となり、それ故、クロロギ酸アリルでエノレートの捕捉が成功したことが本発明方法の完成の本質であるといえるわけである。

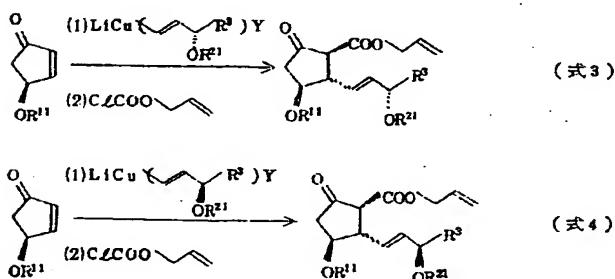
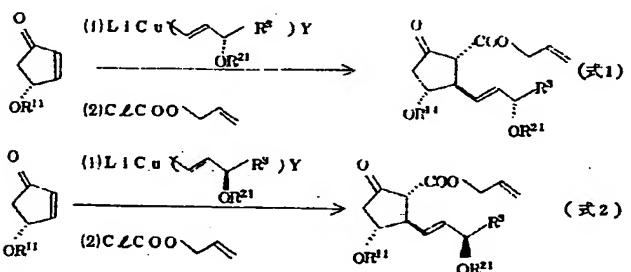
クロロギ酸アリルはもとの4-置換-2-シクロペンテノン類に対して1.0~5.0倍モル、好ましくは1.2~3.0倍モル使用し、前述の有機溶媒に溶解させて添加する。反応温度は-20℃~-100℃、好ましくは-40℃~-78℃の範囲が採用され、反応時間は15分~2時間、通常は30分~1時間で十分である。

反応後、得られる生成物は通常の手段により反応液から分離、精製、単離される。例えば抽出、洗浄、クロマトグラフィーによる分離など

である。

かくして、前記式(I)で表わされる化合物のうち、その水酸基がすべて保護されたものが得られる。しかもクロロギ酸アリル処理によるアリルオキシカルボニル基は3位の共役付加により導入されたアルケニル基とはトランスの立体関係を保持して導入される。

すなわち、4-置換-2-シクロペンテノン類と有機銅リチウム化合物とクロロギ酸アリルの三成分は位置特異的、立体特異的な反応を行なつて最終生成物に到るわけで、この経緯をもつてわかりやすく説明すると次の式に示したようになる。



つまり光学活性4-置換-2-シクロペンテノン類と光学活性有機銅リチウム化合物とを反応させると(式1)~(式4)のいずれか1つの反応が進行するが、どうしを反応させると(式1)~(式4)のすべての反応が、いすれか一方がdL体の場合には(式1)と(式2)あるいは(式3)と(式4)が進行し、立体異性混合物を与える。

生成物は場合によつて保護された水酸基の脱保護反応に付して遊離の水酸基とする。脱保護反応自身は公知の反応であり、その一例を示すと保護基がトリ-(C₁~C₆)炭化水素-シリル基の場合には、例えば、酢酸、フッ化水素酸、テ

トラブチルアンモニウムフルオライド、セシウムフルオライドなどを触媒とし、水、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリルなどを反応溶媒として行なう。反応は通常-78℃~-100℃の温度範囲で10分~3日間程度行なわれる。保護基が水酸基の保護基と共にアセタール結合を形成する基の場合には、例えば酢酸、2-トルエンスルホン酸およびそのビリジン塩または陽イオン交換樹脂などを触媒として上記溶媒中で同様の温度範囲で同様の時間実施される。

かくして前記式(I)で表わされる2-アリルオキシカルボニルシクロペンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物が得られるが、その具体例を(式1)で示したプロスタグランジン骨格を有する誘導体をその代表例にとり、以下例示する。

(I) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(E)-3-ヒドロキシ

- (1) -1-オクテニル)-4-ヒドロキシシクロペンタノン
- (2) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ-1-ノネニル)-4-ヒドロキシシクロペンタノン
- (3) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ-1-デセニル)-4-ヒドロキシシクロペンタノン
- (4) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(3S, 5S)-(E)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル)-4-ヒドロキシシクロペンタノン
- (5) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(3S, 5R)-(E)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1-ノネニル)-4-ヒドロキシシクロベンタノン
- (6) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ
- 3-シクロベンチル-1-プロペニル)-4-ヒドロキシシクロベンタノン
- (7) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ-3-シクロヘキシル-1-プロペニル)-4-ヒドロキシシクロベンタノン
- (8) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ-4-シクロヘキシル-1-ブチニル)-4-ヒドロキシシクロベンタノン
- (9) (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(E)-3-ヒドロキシ-5-シクロベンチル-1-ベンゼニル)-4-ヒドロキシシクロベンタノン
- 00 (1)～(9)のビス(2-テトラヒドロビラニル)エーテル
- 01 (1)～(9)のビス(1-ブチルジメチルシリル)エーテル
- 02 (1)～(9)の4-レ-ブチルジメチルシリル-3'-(2-テトラヒドロビラニル)エーテル

03 (1)～(9)の4-(2-テトラヒドロビラニル)-3'-レ-ブチルジメチルシリルエーテル
本発明方法の第2段階はこうして得られた前記式(I)で表わされる2-アリルオキシカルボニルシクロベンタノン類またはその立体異性体あるいはそれらの任意の割合の混合物を低原子価の遷移金属錯体と反応せしめることにより達成される。

低原子価の遷移金属としては0価のパラジウム、0価のニッケル、0価の白金、1価のロジウムなどがあげられるが0価のパラジウムが特に好ましい。これらの低原子価の遷移金属は適当な配位子を配位させた錯体の形で使用するのが都合が良い。かかる錯体としては特に配位の性質でその反応性が大きく変化することはないが通常最も一般的に用いられるのはトリフェニルホスファインを配位子とした錯体であり、しかるにトリフェニルホスファイン錯体を例にとって具体例をあげるとテトラキス(トリフェニルホスファイン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェ

ニルホスファイン)ニッケル(0)、テトラキス(トリフェニルホスファイン)白金(0)、またはトリス(トリフェニルホスファイン)ロジウム(I)などである。

上記遷移金属錯体は2-アリルオキシカルボニルシクロベンタノン類の脱炭酸アリル化反応に対して触媒的に作用するため、その使用量は2-アリルオキシカルボニルシクロベンタノン類に対して1モル分～30モル分、通常は3～10モル分、好ましくは5モル分量で触媒として十分の機能を發揮する。

一般にこの種の反応は用いる溶媒によって反応の進行状況が微妙に変化することが知られているが、本発明方法において溶媒を用いる場合は、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどを用いることができ、特にN,N-ジメチルホルムアミドが好ましく用いられる。溶媒の使用量は反応剤の容量に対して1～100倍容量、好ましくは5～30倍容量用いられる。

反応温度は0℃～60℃、好ましくは20℃～40℃の範囲が選ばれ、反応時間は反応温度によつて異なるため薄層クロマトグラフィーなどで追跡しながら行なうが30分～5時間も行なえば十分である。通常は20℃～30℃で2時間実施される。

反応後は通常の方法により抽出、洗浄、クロマトグラフィーなどによる単離操作を経て、前記式〔II〕で表わされる2-アリルシクロペンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物が得られる。本発明の第二段階の脱炭酸アリル化反応は位置特異性を保持しながら、しかも立体特異的に進行することが知られている。そのために出発物質である2-アリルオキシカルボニルシクロペンタノン類の2位の立体配置はそのまま生成物である2-アリルシクロペンタノン類にひきつがれ、結果的に2位の立体配置は一義的に決定される。このことを言いかえると今まで詳述してきた第一段階と第二段階の工程をかけて最初の4-置換-2

シクロペンテノン類の3位に有機銅リチウム化合物の有機基部分であるアルケニル基を4位の置換基とはトランスの立体関係を保持して導入し、統いて2位にアリル基を3位のアルケニル基とトランスの立体関係を保つて導入し、結果的に最終目的物である2-アリルシクロペンタノン類を立体特異的に得たことになるわけである。すなわち有機銅リチウム化合物が4-置換-2-シクロペンテノン類に共役付加して生成したエノレートの間接的な位置、立体特異的アリル化が達成できたことになる。

従来、このようなエノレートのアリルハライド（例えはアリルクロライド、アリルブロマイド、アリルアイオダイドなど）を用いた捕捉反応による直接的なアリル化は非常に困難を極めることことが知られている。例えはG.H. Posnerら、J. Am. Chem. Soc., 97, 107 (1975)の報告によると2-シクロペンテノンに対してビニル基を共役付加して得られた銅エノレートでさえそのアリル化は位置特異性を失なつたヨーピニル-

5-アリルシクロペンタノン類を生成する。さらに本発明方法のように4位に置換基を有している2-シクロペンテノン類は4位の置換基が生成したエノレートの2位に対しても立体障害として作用し、位置特異性が失なわれたり、ヨーピニル化が進行し、目的物の収率は概めて低いことも知られている（G. Storkら、J. Am. Chem. Soc., 97, 6260 (1975)）。このような背景のなかで本発明方法は従来不可能に近かつた3,4-ジ置換シクロペンタノンエノレートの2位に間接的にではあるが、位置および立体特異的にアリル化が可能になつた意義は誠に大きいといえる。

なお、従来、ヨーピニルオキシカルボニルケトンを低原子価の遷移金属錯体触媒による脱炭酸的アリル化反応自身は三枚らによつて知られている。例えは三枚ら、J. Am. Chem. Soc., 102, 6381 (1980)などが参考となる。しかしこの報告ではシクロヘキサン系、シクロペンタノン系の比較的単純な系での反応についての記載し

かなく、前述したように3,4-ジ置換-2-アリルオキシカルボニルシクロペンタノン類のような2位で比較的に立体障害が予想される系に対する応用例はなく、この点からも本発明方法の有用性が明らかとなるところである。

かくして得られた前記式〔II〕で表わされる2-アリルシクロペンタノン類またはその立体異性体あるいはそれら任意の割合の混合物は前述のように、イチアブロスタグランジンE₁類、およびI₁類の出発物質となる有用な中間体であり、その具体例は前出の2-アリルオキシカルボニルシクロペンタノン類に対する誘導体をそのままあげることができる。

以下、本発明方法を実施例により更に詳細に説明する。

実施例 1

4L-(4-3-ヒープチルジメチルシリルオキシ-1-オクテン(1.84g, 5.0mmol)のエーテル(15ml)溶液に2.1Mのヒープチルリ

チウムのベンタン溶液 (4.8 ml, 10.0 mmol) を-78°Cで加え、2時間搅拌した。この溶液にフェニルチオ鋼(I) (863 mg, 5.0 mmol), ヘキサメチルホスホラストリアミド (1.63 g, 10.0 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を加え、-78°Cで1時間搅拌した。この溶液に(2R)-4-イーブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロヘンテノン (880 mg, 4.15 mmol) のエーテル (10 ml) 溶液を加え、-78°Cで1.5分、-40°Cで1時間搅拌した。クロロギ酸アリル (1.5 g, 12.5 mmol) のエーテル (5 ml) 溶液を加え、-40°Cで1時間搅拌を継続した。アンモニア性塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、有機層と硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して4gの粗生成物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン)に付して分離し、(2R, 3R, 4R)-および(2S, 3S, 4S)-2-アリルオキシカルボニル-3-(RS)-3-イーブチルジメチルシリ

ルオキシ-1-オクテニル)-4-イーブチルジメチルシリルオキシシクロヘンタノン (547 mg, 1.02 mmol, 25%)を得た。

NMR (CDCl₃, δ (ppm)) :

0.08 (12H, s), 0.85 (21H, s),
1.3 (8H, m), 1.9~2.7 (3H, m),
3.10 (1H, m), 3.9~4.2 (2H, m),
4.60 (2H, d, J = 5 Hz),
5.0~5.7 (5H, m),

IR (液膜, cm⁻¹) :

3100, 1760, 1735, 1655, 1460,
1360, 1255, 1120, 1080, 965,
935, 850, 835, 770, 670,

Mass (20 eV; m/e, %) :

538 (0.1), 523 (0.1), 497 (0.5),
481 (5), 423 (23), 397 (9),
383 (8), 323 (8), 292 (8),
282 (7), 266 (24), 240 (19),
239 (100), 215 (8), 197 (8),
185 (7), 147 (11), 77 (19), 75 (14),

実施例 2

実施例1とほぼ同じ条件で(2)-(S)-3-(S)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-1-ヨード-1-オクテン (2.02 g, 5.5 mmol; [α]_D²⁵ 30.6°) と(2)-(R)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロヘンテノン (1.06 g, 5.0 mmol) をヨウ化第一銅 (1.05 g, 5.5 mmol) とトリブチルホスファイン (2.2 g, 1.1 mmol) の存在下に反応させた後、クロロギ酸アリル (723 mg, 6 mmol) をさらに反応させた。5.63 gの粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1) に付して (2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(RS)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-1-オクテニル) - 4-イーブチルジメチルシリルオキシシクロヘンタノン (714 mg, 1.33 mmol, 27%)を得た。このものの NMR, IR, Mass は実施例1で得られたものと全く一致した。

実施例 3~5

実施例1と同様にして次の化合物を合成した。(2R, 3R, 4R)-および(2S, 3S, 4S)-2-アリルオキシカルボニル-3-(RS)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-3-シクロヘキシル-1-ブロベニル)-4-イーブチルジメチルシリルオキシシクロヘンタノン(収率32%; 実施例3)。(2R, 3R, 4R)-および(2S, 3S, 4S)-2-アリルオキシカルボニル-3-(RS)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-4-シクロヘキシル-1-ブテニル)-4-イーブチルジメチルシリルオキシシクロヘンタノン(収率29%; 実施例4)。(2R, 3R, 4R)-2-アリルオキシカルボニル-3-(S)-(R)-3-イーブチルジメチルシリルオキシ-5-メチル-1-ノネニル)-4-イーブチルジメチルシリルオキシシクロヘンタノン(収率23%; 実施例5)。これら化合物の特徴的なスペクトルデータを次の表に列挙する。

実施例 6

実施例	NMR (CDCl ₃ , δ (ppm))	IR (液膜, cm ⁻¹)	Mass (m/e)
3	0.08 (1.2H, s), 0.86 (1.8H, s), 1.3 (1.1H, m), 1.9~2.7 (3H, m), 3.1 (1H, m), 3.9~4.2 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=5Hz), 5.0~5.7 (5H, m)。	3100, 1760, 1735, 1255, 1120, 1080, 830, 775,	535, 509, 493, 436,
	0.07 (1.2H, s), 0.87 (1.8H, s), 1.3 (1.3H, m), 1.9~2.7 (3H, m), 3.13 (1H, m), 3.9~4.2 (2H, m), 4.63 (2H, d, J=5Hz), 5.0~5.7 (5H, m)。	3100, 1760, 1735, 1255, 1120, 1080, 830, 775,	549, 523, 507,
	0.06 (1.2H, s), 0.87 (2.4H, s), 1.3 (0.9H, m), 1.9~2.7 (3H, m), 3.11 (1H, m), 3.9~4.2 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=5Hz), 5.0~5.7 (5H, m)。	3100, 1760, 1735, 1250, 1120, 1080, 830, 780,	561, 525, 509, 451,

と *etc.* NMR, IR, および Mass スペクトルが完全に一致した。

NMR (CDCl₃, δ (ppm)) ;

0.04 (1.2H, s), 0.86 (2.1H, s),
1.1~1.5 (8H, m), 1.6~2.8 (6H, m),
3.8~4.3 (2H, m), 4.75~4.95 (1H, m),
4.95~5.15 (1H, m), 5.35~5.60 (3H, m)。

IR (液膜, cm⁻¹) ;

3100, 2970, 2950, 2870, 1745,
1640, 1460, 1360, 1255, 1110,
1000, 965, 910, 875, 835,
805, 770。

Mass (20eV; m/e) ;

494 (M⁺), 479, 437, 379。

実施例 7~10

実施例 6 と同様にして実施例 2~5 で得られた化合物からそれぞれ対応する脱炭酸アリル化生成物である (2R, 3R, 4R)-2-アリル-3-((S)-(E)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-

シ-1-オクテニル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロベントノン (実施例 7, 収率 71%), (2R, 3R, 4R)-および (2S, 3S, 4S)-2-アリル-3-((RS)-(E)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-シクロヘキシル-1-ブロベニル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロベントノン (実施例 8, 収率 69%), (2R, 3R, 4R)-および (2S, 3S, 4S)-2-アリル-3-((RS)-(E)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4-シクロヘキシル-1-ブテニル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロベントノン (実施例 9, 収率 61%), および (2R, 3R, 4R)-2-アリル-3-((E)-(E)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-5-メチル-1-ノネニル)-4-t-ブチルジメチルシリルオキシシクロベントノン (実施例 10, 収率 74%)を得た。これらの生成物は別途合成した標品と薄層クロマトグラフィー, NMR, IR, および Mass スペクトルがすべて一致した。特徴的なスペクトル

ーターを次の表に例挙する。

実例	NMR (CDCl ₃ , δ(ppm))	IR (波数, cm ⁻¹)	Mass (m/e)
7	0.07 (1.2 H, s), 0.86 (2.1 H, s), 1.1~1.5 (8 H, m), 1.6~2.6 (6 H, m), 3.8~4.3 (2 H, m), 4.75~5.60 (5 H)	3100, 1745, 1255, 1110, 965, 910, 875, 835, 810, 770,	494, 479, 437, 379,
	0.06 (1.2 H, s), 0.88 (1.8 H, s), 1.1~3.0 (1.7 H, m), 3.65~4.30 (2 H, m), 4.7~5.5 (5 H)	3100, 1740, 1250, 1105, 970, 910, 880, 835, 810, 770,	506, 491, 449, 391,
	0.07 (1.2 H, s), 0.87 (1.8 H, s), 1.1~3.0 (1.9 H, m), 3.80~4.30 (2 H, m), 4.7~5.5 (5 H)	3100, 1745, 1255, 1105, 965, 910, 875, 840, 810, 770,	505, 463, 405,
9	0.06 (1.2 H, s), 0.90 (2.4 H), 1.1~3.0 (1.5 H, m), 3.70~4.25 (2 H, m), 4.7~5.6 (5 H)	3100, 1740, 1250, 1110, 970, 910, 870, 840, 810, 770,	522, 507, 466, 407,
	0.06 (1.2 H, s), 0.90 (2.4 H), 1.1~3.0 (1.5 H, m), 3.70~4.25 (2 H, m), 4.7~5.6 (5 H, m)	3100, 1740, 1250, 1110, 970, 910, 870, 840, 810, 770,	522, 507, 466, 407,

THIS PAGE BLANK (USPTO)